

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-263917

(43)Date of publication of application : 21.11.1986

(51)Int.Cl.

A61K 31/415
// C07D231/22

(21)Application number : 60-105798

(71)Applicant : MITSUBISHI YUKA YAKUHIIN KK

(22)Date of filing : 20.05.1985

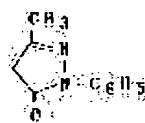
(72)Inventor : NISHI HIROYOSHI
WATANABE TOSHIKI
YUKI TOSHIYUKI
MORINAKA YASUHIRO
IZEKI KATSUHIKO

(54) CEREBRAL FUNCTION NORMALIZING AGENT

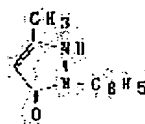
(57)Abstract:

PURPOSE: A cerebral function normalizing agent, containing 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one or a salt thereof as a dye intermediate as an active constituent, having brain wave normalizing and cerebral ischemia protecting action, orally administrable and having high safety.

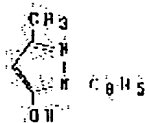
CONSTITUTION: A cerebral function normalizing agent containing a 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one expressed by formula I or a salt thereof as an active constituent. The compound expressed by formula I is capable of normalizing selectively only brain waves in the abnormal state as opposed to thyrotropin releasing hormone, has further cerebral ischemia protecting action and can be orally administered. The agent is applicable to treatment of cephalic external wounds, cerebral arteriosclerosis, cerebral infarction or cerebral angiopathy, etc. The agent is orally administered in 1W100mg does once W 3 times a day. Compounds expressed by formulas II and III are contained also in the active constituent.



I



II



III

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑪ 特許出願公告

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平5-31523

⑤Int. Cl. ⁵
A 61 K 31/415
// C 07 D 231/22

識別記号
AAM

斤内整理番号
 7252-4C
 6701-4C

②④公告 平成5年(1993)5月12日

発明の数 1 (全5頁)

⑤発明の名称 脳機能正常化剤

②特 願 昭60-105798

昭61-263917 公開 公

②出 願 昭60(1985)5月20日

③昭61(1986)11月21日

②発 明 者 西 廣 吉 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬
品株式会社研究所内

②発 明 者 渡 辺 俊 明 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬
品株式会社研究所内

②発 明 者 幸 敏 志 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬
品株式会社研究所内

⑫発 明 者 盛 中 泰 洋 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬
品株式会社研究所内

②発 明 者 伊 関 克 彦 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬
品株式会社研究所内

⑦出願人 三菱化成株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

⑦代理人 弁理士 津 国 肇

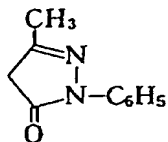
審 査 官 赤 坂 信 一

1

2

⑤ 特許請求の範囲

1 次式:



で示される 3-メチル-1-フェニル-2-ピラ
ゾリン-5-オン又はその薬学的に許容される塩
を有効成分とすることを特徴とする脳機能正常化
剤。

発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、脳機能正常化剤に関し、更に詳しくは、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする脳機能正常化剤に関するものである。

「従来技術及びその問題点」

脳血管障害、脳機能低下、血管性痴呆、加齢に

伴う脳血管組織病変等の諸種脳疾患においては、脳機能低下に基づく意識障害、記憶力低下等の症状、即ち、脳波の異常状態が惹起される。従つて、これらの脳疾患の予防・治療に用いる薬剤としては、脳機能異常時の徐波脳波（異常脳波）に対する拮抗作用（以下「脳波正常化作用」という。）を有するものが望まれている。

このような薬理活性を示す薬物として、L-ピログルタミン-L-ヒスチジル-L-プロリンアミドの化学構造を有するサイロトロピン放出ホルモン (TRH) が知られている [ニューロファーマコロジー (Neuropharmacology)、14, 489 (1975); ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (J. Pharmacol. exp. Ther.), 193, 11 (1975)]。しかしながら、TRHは、正常状態の脳波に対しても、臨床上副作用視されるような作用を示す。また、TRHはトリペプチドであることから生体内における安定性又は経口吸収に問題があること

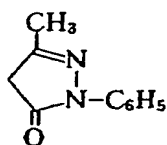
3

が予想され、現在の投与形態は静脈内投与のみである。

一方、前述の脳疾患においては、血管の障害に基づく脳組織の虚血が重要な原因と考えられている。

従つて、前記疾患の予防及び治療に用いる薬剤としては、脳波正常化作用及び脳虚血保護作用を併せもつものが好ましい。

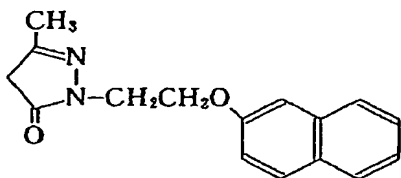
一方、次式 (I) :



(I)

で示される 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンは、アンチピリンの代謝産物であり【ドラッグ・メタボリズム・アンド・ディスポジション (Drug Metab. Dispos.)、6、228 (1978)】、染料の原料として用いられている既知化合物であるが、医薬としての用途は知られていない。

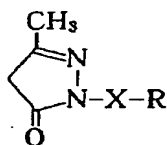
特開昭51-13766号公報には、次式 (II) :



(II)

で示されるピラゾリン-5-オン誘導体及びその抗血栓剤としての用途が；

特開昭59-175469号公報には、次式 (III) :

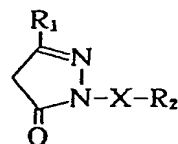


(III)

(式中、Xは基-CH₂CH₂S-等を表わし、Rはアリール基を表わす。)

で示されるピラゾリン-5-オン誘導体のリボキシゲナーゼ禁止剤としての用途が；

特公昭59-512号公報には、次式 (IV) :

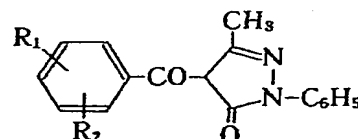


(IV)

(式中、R₁は水素又はアミノ基を表わし、R₂はアリール基を表わし、Xは基-CH₂CH₂-等を表わす。)

で示されるピラゾリン-5-オン誘導体の利尿剤、抗高血圧剤、抗血栓剤としての用途が記載されているが、これらの誘導体は全てアリール基がピラゾリン-5-オン核の1位に直結したタイプのもではなく、また脳波正常化作用を含めた脳機能に及ぼす影響については何ら記載されていない。

また、西独特許願第2836891号公開公報には、次式 (V) :



(V)

(式中、R₁及びR₂は、水素又は置換基を表わす。)

で示されるピラゾリン-5-オン誘導体が記載されているが、その用途としては、抗炎症剤が開示されているのみである。

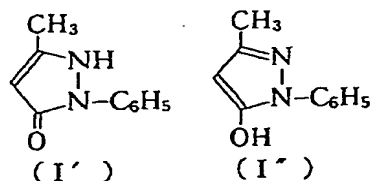
そこで、本発明者らは、脳波正常化作用を有し、加えて脳虚血保護作用を併せもち、かつ経口投与も可能な脳機能正常化剤を提供することを目的として鋭意研究を重ねた結果、前記式 (I) で示される 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンが、前記式 (V) で示される類縁化合物に認められる抗炎症作用をほとんど示さないにもかかわらず、脳波正常化作用及び脳虚血保護作用を併せもつことを見出し、本発明を完成するに至った。

[発明の構成]

本発明の脳機能正常化剤は、前記式 (I) で示される 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその薬学的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とするものである。

本発明に用いる化合物 (I) は、次式 (I') 又は (I'') :

5



で示される構造をもとりうる。従つて、前記式 (I') 又は (I'') の構造をとる化合物も本発明の有効成分に含まれる。

本発明に用いる化合物 (I) の塩のうち、薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸等の鉱酸との塩；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N, N-ビス（ヒドロキシエチル）ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンとの塩が挙げられる。

本発明に用いる化合物 (I) は、染料中間体として知られ、既に安全性が高く（マウス腹腔内投与 LD₅₀ 2012 mg/kg；ラット経口投与 LD₅₀ 3500 mg/kg）[レジストリー・オブ・トキシック・エフェクツ・オブ・ケミカルサブスタンス (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)、1981-1982]、発癌性もない[ナショナル・キャンサー・インスティテュート・レポート (National Cancer Institute Report)、1978、89] ことが証明されている。

化合物 (I) は、市販（和光純薬工業㈱、東京化成工業㈱）されているが、次のようにして製造したものをを用いてもよい。

即ち、アセト酢酸エチル及びフェニルヒドラジンを、溶媒の存在下又は無溶媒で、必要に応じて塩基又は酸等の触媒の存在下に反応させることにより化合物 (I) を製造することができる[バイルシュタイン (Beil.)、24、20]。

化合物 (I) を臨床に応用するに際し、経口的に用いる場合は、成人に対し、1回化合物 (I)

6

として 1~100 mg を 1日 1~3回投与するのが好ましく、静脈注射の場合は、成人に対し 1回化合物 (I) として 0.01~10 mg を 1日 2~5回投与又はこれらの用量を点滴持続注入するのが好ましく、また、直腸内投与の場合は、1回化合物 (I) として、1~100 mg を 1日 1~3回投与するのが好ましい。また、以上の投与量は、年齢、病態、症状により適宜増減することが更に好ましい。

また、経口又は直腸内投与の場合は、徐放化製剤として用いてもよい。

製剤化に際しては、化合物 (I) 又はその薬学的に許容される塩の一種又は二種以上を、通常用いられる製薬用担体、賦形剤その他の添加物を含む組成物として使用するのがふつうである。医薬担体は固体でも溶液でもよく、固体担体の例としては乳糖、白陶土（カオリン）、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。

液状の担体の例としては、シロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

種々の剤形をとることができ、固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤又はトロリーチ剤とすることができる。固体担体の量は広範に変えることができるが好ましくは約 1 mg~約 1 g とする。

液状の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にアンプル入りのような滅菌注射液又は水性もしくは非水性の懸濁液とすることができる。

また、化合物 (I) をシクロデキストリン包接体はリボソーム中に入れる等の操作をして、用いることもできる。

【発明の効果】

本発明の脳機能正常化剤は、脳波正常化作用及び脳虚血保護作用を併せもち、かつ経口投与も可能であり、頭部外傷、脳内出血、脳動脈硬化、脳梗塞、脳塞栓等の治療、前記疾患に起因する脳浮腫等の虚血性脳血管障害の急性期における治療、前記急性期を経過し、延命後の脳血管障害の亜急

性期及び慢性期に認められる諸種疾患、例えば血管性痴呆等に代表される脳機能低下の治療及び再発防止、加齢に伴う脳血管組織病変の進展によつて併発される諸種脳症の治療、脳血管障害の急性期及び慢性期に出現する意識混濁の清明化並びに 5 麻酔覚醒等に広く適用される。

また、本発明の脳機能正常化剤は、TRHと異なり、正常状態の脳波に対してはほとんど作用を示さず、異常状態の脳波のみを選択的に正常化するという特長を有する。

【発明の実施例】

以下、合成例及び実施例に基づいて本発明を更に詳細に説明するが、これらは、本発明の範囲を何ら制限するものではない。

合成例

エタノール50ml中にアセトン酢酸エチル13.0g及びフェニルヒドラジン10.8gを加え、3時間還流撹拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、エタノールより再結晶して3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オン11.3gを無色結晶 20 として得た。

収 率 65%

融 点 127.5~128.5°C

実施例 1

(1) フェノバルビタールナトリウム塩による徐波 25 脳波に対する拮抗作用

体重約400gのウイスター (Wistar) 系雄性ラットにd-ツボクラリン0.6mgを筋肉投与して不動化し、人工呼吸下に直腸温を37~38°Cに維持し、左大脳前頭葉皮質の脳波を測定記録した。また、左大腿動脈内には、動脈圧測定用及び薬物投与用のカニユーレをそれぞれ留置した。 30

本発明の有効成分はナトリウム塩として用い、該有効成分の各用量及びフェノバルビタールナトリウム塩 (岩城製薬製) (以下「PB」 35 という。) 30mg/kgは、いずれも生理食塩水に溶解し、液量1ml/kgを静脈内投与した。

PB投与後の皮質脳波に及ぼす本発明の有効成分の作用を、PB投与5分以降の明らかに脳波上徐波成分の増加が認められる時に、1、 40 3、10、30及び100mg/kgを5分間隔で、又は単独で投与することにより検討した。なお、対照群には、生理食塩水1ml/kgを静脈内投与した。

脳波の記録、分析は多用途監視記録装置 (日本光電製、RM-85型) を介し、レコーダー上に動脈圧、心拍数及び直腸温と共に連続描記した。これと同時に脳波をデーターレコーダー (ソニー製、A-65型) に集録し、医用データー処理用コンピューター (日本光電製、ATAC-450) によつて、コンプレスト・スペクトラル・アレイ (compressed spectral array) 分析を行なつた。

PB30mg/kg投与により大脳皮質脳波は高電圧徐波下し、明らかな睡眠様脳波を示すようになる。このような作用は少なくとも投与後3時間以上は持続する。

これに対し、本発明の有効成分は100mg/kgを投与してもPBのような徐波脳波のみならず、低電圧速波成分の出現も全く認められなかつた。

このことから、本発明の有効成分は大量投与しても正常脳波には何ら影響を及ぼさないことが判明した。

しかしながら、PB投与後の徐波脳波出現中に本発明の有効成分を投与したところ、用量依存的に徐波脳波を正常化させた。結果を表1に示す。

表 1

投与群	結果
本発明の有効成分	1mg/kg以上で拮抗作用あり
対照群	拮抗せず

(2) 脳虚血再開通モデルにおける保護作用

体重約400gのウイスター (Wistar) 系雄性ラットにd-ツボクラリン0.6mgを筋肉投与して不動化し、気管カニユーレ装着後、人工呼吸下に頭部を脳定位固定装置に保定した。頭皮を切開し、頭蓋骨を穿孔後、硬膜下左大脳皮質前頭葉表面上に脳波導出用の双極電極を存置した。電極を歯科用セメントを用いて頭蓋骨に固定後、動物を背位に保持した。次いで、全身圧測定用のカニユーレを左大腿動脈内に、d-ツボクラリン追加投与用のカニユーレを左大腿静脈内にそれぞれ留置した。心拍数は動脈液によつて心拍数計を駆動し測定記録した。

血圧、心拍数及び脳波の諸パラメーターの安定後に、1%トリガカントゴム溶液で1ml/kgとなるように懸濁調製した各濃度の本発明の有効成分（遊離型）を脳虚血負荷30分前に十二指腸内に直接投与した。対照群には、同容量の1

薬物投与10~20分後に脳波、血圧及び心拍数を多用途監視記録装置（日本光電機製、RM-85型）上で監視しながら、脳虚血負荷のために以下の術式に従って操作を行なった。

まず、左肋軟骨端部で肋骨を遊離し、開胸した。次いで、大動脈起始部で露出した左総頸動脈及び左椎骨動脈を同時に、続いて無名動脈を、動脈クリップを用いて薬物投与30分後に、10分間の動脈閉塞による頭部血流の遮断を行なった。

頭部血流の再開通は、前記各部位に装着した動脈クリップを同時に解除することによって行なった。薬物の脳虚血負荷再開通後の障害に対する保護作用は、脳波の回復の有無及び生存時間の測定によって検討した。

なお、前記実験操作はいずれも保温マットを用い、動物の直腸温を37~38℃に保持した。また、直腸温は脳波、大腿動脈圧及び心拍数と共にレコーダー上に連続描記した。

脳虚血を10分間負荷したところ、虚血直後から脳波の電圧は低下し、約15秒も経過すると脳波は消失し、平坦化した。このような虚血負荷中の脳波の平坦化は対照群及び本発明の有効成分投与群の双方に共通して認められた。

10分間の脳虚血を解除し、再開通しても、対照群では全例脳波の出現は全く認められず、虚血負荷中と同様に平坦化されたままに推移した。このような平坦脳波の持続によって、動物は再開通後平均75分後には死亡した。

しかしながら、本発明の有効成分投与群では、3~10mg/kgの投与量に応じて再開通中に脳波が回復出現し、いわゆる脳機能の回復と共に心脈管系の機能が賦活、正常化された。これらの総合的な結果として、動物の生存時間は明らかに延長された。結果を表2に示す。

表 2

投与群		動物 番号	再開通 後の生 存時間 (分)	脳波 回復 の有 無	作用判 定*
本発明の有効成分	3mg/kg	1	85	+	+
		2	126	—	—
		平均	106	／	／
	10mg/kg	1	46	+	+
		2	140	+	+
		3	164	+	+
		平均	117	／	／
	対照群	1	54	—	—
2		70	—	—	
3		74	—	—	
4		76	—	—	
5		100	—	—	
平均		75	／	／	

* 脳波の回復が認められた場合を+、認められない場合を-と判定した。

実施例 2

本発明の脳機能正常化剤の製剤化

(1) 錠剤

下記成分を常法に従って混合し、慣用の装置により打錠した。

本発明の有効成分	10mg
結晶セルロース	21mg
コーンスターチ	33mg
乳糖	65mg
ステアリン酸マグネシウム	1.3mg

(2) 軟カプセル剤

下記成分を常法に従って混合し、軟カプセルに充填した。

本発明の有効成分	10mg
オリーブ油	105mg
レシチン	6.5mg

(3) 注射用製剤

下記成分を常法に従って混合して1mlアンプルを調製した。

本発明の有効成分	0.7mg
塩化ナトリウム	3.5mg
注射用蒸留水	1.0ml